



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2729447 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 213/26 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

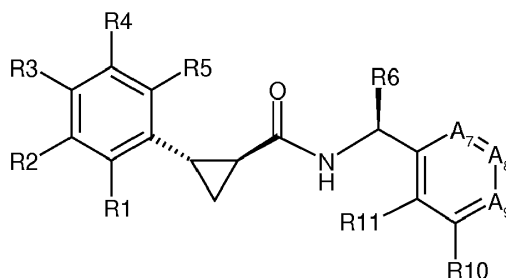
(21)	Translation Published	2018.08.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.30
(86)	European Application Nr.	12740520.7
(86)	European Filing Date	2012.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2011.07.08, DK, 201100520 P 2011.07.08, US, 201161505847 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK-Danmark
(72)	Inventor	ESKILDSSEN, Jørgen, Carl Th Zahles Gade 16 2.mf., DK-2300 København S, DK-Danmark SAMS, Anette Graven, Thorsmosen 4, DK-3500 Værløse, DK-Danmark PÜSCHL, Ask, Aksel Møllers Have 2, 4.th., DK-2000 Frederiksberg, DK-Danmark
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/044195, WO-A1-2010/137351, WO-A1-2009/043784

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

PATENTKRAV

1. Forbindelse ifølge formel [I]



[I]

5

hvor R1, R2, R3, R4 og R5 er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoksy, cyano og halogen, hvor nevnte C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl og C₂₋₆alkynyl eventuelt er substituert med en eller flere substituerter uavhengig valgt fra klor og fluor;

10

R6 er hydroksymetyl;

A7 er C-R7, A8 er N og A9 er C-R9;

R7, R9, R10 og R11 er uavhengig av hverandre valgt fra H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoksy, cyano, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆alkylsulfonyl og halogen, hvor nevnte C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl eller C₁₋₆alkoksy eventuelt er substituert med en eller flere substituerter valgt fra klor, fluor, C₁₋₆alkoksy, cyano og NR₁₂R₁₃;

15

R12 og R13 representerer uavhengig hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl og C₂₋₆alkynyl;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor fire eller flere av R1, R2, R3, R4 og R5 er H.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor R7, R9, R10 og R11 uavhengig av hverandre er valgt fra H, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, cyano, -N(CH₃)₂, metylsulfonyl, fluor og klor, hvor nevnte C₁₋₄alkyl eller C₁₋₄alkoksy eventuelt er substituert med en eller flere substituerter valgt fra fluor, C₁₋₄alkoksy og cyano.

25

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori R7, R9, R10 og R11 uavhengig er valgt fra H, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoksy, cyano og halogen, hvori nevnte C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl eller C₁₋₄alkoksy eventuelt er substituert med en eller flere substituenten valgt fra fluor og C₁₋₄alkoksy.

5

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori R7, R10 og R11 alle representerer H.

10

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R9 er valgt fra metyl, C₁₋₄alkoksy eller cyano, hvori nevnte metyl eventuelt er substituert med C₁₋₄alkoksy eller ett eller flere fluor.

15

7. Forbindelse ifølge krav 1 som valgt fra

21: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-propoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

22: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

24: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

20

25: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-metylpyridin-3-yl)-etyl]-amid;

26: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-isopropoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

25

27: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

28: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

29: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-propoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

30

30: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-propoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid;

31: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

32: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

33: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

5 34: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

35: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

10 36: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

37: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

38: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

15 39: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

40: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-cyklobutoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

20 41: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-cyklobutoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid;

42: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-cyklobutoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksyetyl]-amid;

og farmasøytisk akseptable salter av noen av disse forbindelser.

25 8. Forbindelse ifølge krav 1, som er

21: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-propoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, som er

30 27: (1S,2S)-2-(3-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse ifølge krav 1, som er

28: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 11. Forbindelse ifølge krav 1, som er

30: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-2-hydroksy-1-(6-propoksy-pyridin-3-yl)-etyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse ifølge krav 1, som er

10 33: (1S,2S)-2-fenyl-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksyetyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse ifølge krav 1, som er

15 35: (1S,2S)-2-(4-fluor-fenyl)-cyklopropankarboksylsyre[(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoksy-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etyl]-amid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, for anvendelse som et medikament.

20 15. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller lidelse valgt fra psykose; schizofreni; kognitive forstyrrelser; kognitiv svekkelse forbundet med schizofreni; oppmerksomhetssvikt (ADHD); autismespekterforstyrrelser, Alzheimers sykdom (AD); mild kognitiv svekkelse (MCI); aldersrelatert hukommelsessvikt (AAMI); senil demens; aids
25 demens; Picks sykdom; demens assosiert med Lewy legemer; demens assosiert med Downs syndrom; Huntingtons sykdom; Parkinsons sykdom (PD); obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD); traumatisk hjerneskade; epilepsi; posttraumatisk stress; Wernicke-Korsakoff syndrom (WKS); posttraumatisk amnesi; kognitive deficit
30 assosiert med depresjon; diabetes, vektkontroll, inflammatoriske lidelser, redusert angiogenese; amyotrofisk lateralsklerose og smerte.

16. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, for samtidig eller sekvensiell anvendelse med en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse

valgt fra listen bestående av acetylkolinesteraseinhibitorer; glutamatreseptor-
antagonister; dopamintransportinhibitorer; noradrenalintransportinhibitorer; D2
antagonister; D2 partielle agonister; PDE10 antagonister; 5-HT2A antagonister; 5-
HT6 antagonister; KCNQ antagonister; litium; natriumkanalblokkere og GABA-
5 signalforsterkere ved behandling av en sykdom eller lidelse ifølge krav 12.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
som helst av kravene 1-13, og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller
hjelpstoffer.

10

18. Kit omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13,
sammen med en andre forbindelse valgt fra listen bestående av
acetylkolinesteraseinhibitorer; glutamatreseptorantagonister; dopamintransport-
inhibitorer; noradrenalintransportinhibitorer; D2 antagonister; D2 partielle
15 agonister; PDE10 antagonister; 5-HT2A antagonister; 5-HT6 antagonister; KCNQ
antagonister; litium; natriumkanalblokkere og GABA-signalforsterkere.